

## Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 04142445  
 PUBLICATION DATE : 15-05-92

APPLICATION DATE : 02-10-90  
 APPLICATION NUMBER : 02264449

APPLICANT : FUJI PHOTO FILM CO LTD;

INVENTOR : TAKAGI YASUYUKI;

INT.CL. : G01N 15/08 B01D 35/00

TITLE : COMPLETENESS TESTING METHOD

$$r = 2 \sigma \cos \theta / P$$

式に於いて、 $\sigma$  : 試験液の表面張力

$\theta$  : 試験液と膜の接触角を表す。

$$Q_L = 15 \pi d^4 \Delta P / 32 L \eta$$

式に於いて、 $Q_L$  : 気体の流出流量

[ $\text{ml/min}$ ]、 $d$  : 欠陥の直径 [ $\mu\text{m}$ ]、

$\Delta P$  : 差圧 [bar]、 $L$  : 欠陥の長さ [m]

$\eta$  : 流出する気体の粘度 [ $\mu\text{Poise}$ ] を

表す。

ABSTRACT : PURPOSE: To perform the completeness test for a precision filtration film filter and a filter cartridge by measuring diffusion flows by pressure at two or more points and using an anisotropic film inspected on the measured values and differentiated values between measurement points as the inspection standard.

CONSTITUTION: The relation between the size (radius (r)) of a defect existing on a filter or a filter cartridge and the pressure P that a test liquid contained in the defect is blown out is expressed in the equation I. If the defect exists on the filter or the filter cartridge, air is blown out at the specific pressure P. The quantity of the air flowing out from the defect is obtained by the Hagen- Poiseuille's equation as shown by the equation II. The measured pressure must be set at two or more points in the range containing the defect. Diffusion flows by pressure or pressure hold values at two or more points are measured in the pressure range  $4\text{kg/cm}^2$  or below on an anisotropic sterilization grade filter, a completeness test is performed on the measured values and differentiated values between measurement points, and sensitivity can be most increased.

COPYRIGHT: (C)1992,JPO&Japio

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平4-142445

⑤ Int. Cl.<sup>5</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成4年(1992)5月15日

G 01 N 15/08  
B 01 D 35/00

A 7005-2 J  
6953-4 D

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全6頁)

⑭ 発明の名称 完全性試験方法

⑰ 特 願 平2-264449

⑱ 出 願 平2(1990)10月2日

⑲ 発 明 者 高 木 康 行 神奈川県南足柄市中沼210番地 富士写真フィルム株式会社内

⑳ 出 願 人 富士写真フィルム株式会社 神奈川県南足柄市中沼210番地

明 細 書

1. 発明の名称 完全性試験方法

2. 特許請求の範囲

(1) 4 kg/cm<sup>2</sup>以下の圧力範囲内で、二点以上の圧力における拡散流量又はプレッシャーホールド値を測定し、その測定値及び測定点間の微分値を検査基準とする異方性を有する膜を用いた滅菌グレードのフィルターまたはフィルターカートリッジの完全性試験方法

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は流体の濾過に使用されるフィルターおよびフィルターカートリッジの完全性試験方法に関するものである。更に詳しくは精密濾過膜フィルターおよびフィルターカートリッジの完全性試験方法に関する。

ここでいうフィルターおよびフィルターカートリッジは流体中に存在する微粒子や微生物を濾過捕集するもので、半導体製造工程、医薬製造工程、食品・飲料水・アルコール飲料等の製造工程等で

用いられるものである。

〔従来の技術〕

上記の如き分野で用いられるフィルターおよびフィルターカートリッジは、それぞれの分野の製造工程での目的により種々なものが用いられているが、性能的に重要な役割をもっているものは10 μm以下通常は1 μmないしは0.1 μmの単位の大きさの微生物を捕捉除去する滅菌グレードの精密濾過膜膜を用いたフィルターないしはフィルターカートリッジである。ここで言う滅菌グレードのフィルターとは、通常、濾過滅菌工程で濾過すると考えられる最も条件の厳しい場合を想定して行われる試験に於いて、即ち試験フィルターエレメントの有効濾過面積1 cm<sup>2</sup>当たり10<sup>7</sup>個以上の指標菌をチャレンジして行われる試験に於いて、ろ液に菌を認めないという厳しい試験に合格したものである。ここで言う指標菌は、極性鞭毛を有するグラム陰性の桿菌であるシュドモナスディミニューター(Pseudomonas Diminuta ATCC 19146)が通常用いられる。ボウマンらは1967年

当時に透過細菌グレードとされた $0.45\mu\text{m}$ のフィルターでは定量的に捕捉されず通り抜け、かつ $0.2\mu\text{m}$ 又は $0.22\mu\text{m}$ のフィルターで定量的に捕捉される菌を単離して、シュドモナス ディミニューター(ATCC 19146)とした。バージェスマニュアル オブ システミック バクテリオロジー(1984)によれば、その大きさは $0.5\times 2\sim 3\mu\text{m}$ であるが、培養条件によって異なり、フィルターエレメントの透過細菌性能を調べる目的には、一般的に感染していない、 $0.3\times 1\mu\text{m}$ 程度の大きさのものが使用される。

これらフィルターあるいはフィルターカートリッジは医薬製造工程や食品・飲料水・アルコール製造工程では直接製品ないしは半製品の透過、製品成分となる液体の透過、工程洗浄水の透過等に使用される。この透過機能を担う透過膜は微多孔性で、その内部に微細な空孔を有したスポンジ構造ないしは膜の一面は空孔を有する層で他面は緻密な層を有する構造であり、その空隙率は最大90%となるものもある。ここで言うフィルターカ

ートリッジとは、透過用微孔性膜をブリーツ状に加工して折り目をつけ、このブリーツ折り目を平行にした方向に高さを持った円筒状の透過膜構造体を形成したブリーツ型フィルターカートリッジや、流体通路を有する平板状の支持体の上下両面に透過膜を接合させた透過ユニットを積層してなる円板積層型フィルターカートリッジなどを挙げることが出来る。このようなフィルターないしはフィルターカートリッジの用途においては透過原液の中に含まれる微生物や微粒子の透過液側への透過は許されない。もし透過液側に微生物や微粒子が存在すると有毒な医薬や食品製品を製造することになる。特に微生物の場合は、僅か1個の微生物が漏洩した場合でも保存中或いは運搬中に増殖し、夥しい量の菌を含む医薬品や食品になってしまう。このような医薬品や食品は、人体に有害であることは言うまでもない。このような事を防止するためにフィルターおよびフィルターカートリッジの製造者は綿密な製造工程管理や品質管理を行っている。それに加えてフィルターおよび

フィルターカートリッジの使用者も使用の前と後に使用しようとしているフィルターないしはフィルターカートリッジが微生物や微粒子を捕捉阻止する性能が目的とする水準であることを確認する。この微生物や微粒子を捕捉阻止する性能を試験する方法が完全性試験(Integrity Test)である。

完全性試験の方法は大きく分類すると現在3種の方法が行われており、それぞれは(1)バブルポイント法、(2)圧差流量法、(3)プレッシャーホール法である。これらいずれの方法も原理は試験するフィルターあるいはフィルターカートリッジの透過膜に液体(試験液)を充填しこの試験液を含む膜の一次側に二次側よりも大きな圧力の気体を負荷し、この気体の二次側への流れの挙動ないしは流量を測定しフィルターないしはフィルターカートリッジの重大な欠陥の存在を判定する。以下にさらに詳しく各々の試験方法について説明する。

#### (1)バブルポイント法

試験する透過膜の二次側に液体(通常は水やアルコール)を満たし、一次側に気体を満たす。この圧力を漸次増大し、二次側に気泡が発生する圧力でフィルターあるいはフィルターカートリッジに存在する最大の孔ないしは空隙の大きさを判断し、フィルターないしはフィルターカートリッジとしての捕捉性の完全さを判定する方法である。一次側の圧力が小さい時は二次側の液体中には気泡が見られないが、圧力が一定の値を超えると透過膜に存在する最大の孔あるいは透過膜、透過膜とフィルターカートリッジ部品との接合部分に存在する空隙、フィルターカートリッジ部品等に存在する空隙等の内の最大の孔ないしは空隙を通じて気泡が発生するのが観察される。この圧力をバブルポイントという。バブルポイントは気体の通過する孔ないしは空隙の大きさに比例している。従ってこの圧力から気体が通過してきた孔あるいは空隙の大きさを判断することができる。

#### (2)圧差流量法

フィルターないしはフィルターカートリッジの

微多孔性である濾過膜の中に試験液を充填させ液体の膜を形成する。一次側に気体を存在させ、圧力をかけて二次側に流れてくる気体の量を測定することによりフィルターないしはフィルターカートリッジ中に存在する最大の孔ないしは空隙の大きさを推定するものである。一次側の濾過膜中の液体の液面では圧力が大きくなるに従って一次側の気体が液体に溶解する量は増大する。液体膜中に気体の濃度勾配が発生し、溶解した気体は拡散により二次側に移動していく。一次側の気体の圧力が小さいときには濾過膜を過ぎて二次側へ移動する気体の量は拡散によるものだけであるが、漸次圧力を大きくしていくと前述のバブルポイントに達し、この孔ないしは空隙を過ぎて気体は比較的小さな抵抗で粘性流となり二次側に流れることが可能になる。すなわちこのバブルポイントに達すると急激に二次側に流れる気体流量は増大する。この二次側に流れる気体流量を測定することによりフィルターないしはフィルターカートリッジに存在する最大の孔ないしは空隙の大きさを推定す

ることができる。微生物や微粒子を透過しない孔径や空隙の大きさを予め求めておき、その値より計算される圧力以下の圧力で二次側に流れる気体流量が拡散流のみであることを確かめてフィルターないしはフィルターカートリッジが目的の微生物ないしは微粒子の捕捉性を有していることを確認する。

### (3) プレッシャーホールド法

この方法は拡散流量法と同様に濾過膜に試験液を充填し、一次側と二次側に気体を存在せしめ、一次側の気体体積と圧力を一定にし試験液を充填した濾過膜を過ぎて時間の経過とともに流れる液体の量に従って減少する一次側の気体の圧力を測定し、フィルターやフィルターカートリッジに存在する最大の孔や空隙の大きさが目的の微生物や微粒子の捕捉性を有していることを確認する。

フィルター及びフィルターカートリッジのユーザーは、上記三つの方法の中から、メーカーの推奨する方法に従い、完全性試験を実施していた。

何れの試験の場合も、試験液としては、水、ア

ルコール類、即ちメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等、或いは、水と上記アルコール類の混合試験液、または、実際に濾過しようとする液体そのもの等、様々な種類のものが使用可能であるが、一般的には水が試験液として使用されることが多い。

また、試験気体は、空気、酸素、窒素、ヘリウムあるいはこれらの混合気体等、いずれのものも使用可能であるが、通常は溶解度、拡散係数、コストの点から空気または窒素が利用されることが多い。

### ＜発明が解決しようとする課題＞

しかしながら、捕捉すべき菌や微粒子を洩らしてしまうような欠陥からの気体の流量が十分に小さい場合は、上記試験方法では欠陥の存在を見逃すおそれがあった。特に特開昭56-154051や特開昭62-27006に記載されているが如き異方性を有する微孔性濾過膜では、孔径の大なる面を一次側として用いる場合は、一次側の気体の圧力を高くすれば高くするほどフィルターに保持される試験液

の厚みが厚くなり結果として圧縮されるプレッシャーホールド法の圧力減少量や拡散流量が大きく観測されるようになり、さらに欠陥の存在を見逃す確率が高くなる。

また、フィルターまたはフィルターカートリッジの漏れのばらつきや、膜の製造工程でのばらつきが大きい場合には、これら欠陥から流出する粘性流が十分小さい場合には、そのばらつきの範囲内に粘性流が隠れてしまう恐れがあった。

また、一般的には濾過作業は短時間に行うことが求められる。特に医薬製造工程で用いられる時は濾過液の細菌汚染を防止するために短時間濾過を必要とする。このため単位時間の濾過量を大きくするために濾過面積の大きなフィルターないしはフィルターカートリッジが好まれて用いられる。しかし濾過面積を大きくすると上記完全性試験において、検出すべき欠陥から流出する流量に対して、膜面全体から流出する拡散流量の量や、プレッシャーホールド量が相対的に大きくなり、検出しにくくなる懸念がある。

本発明はこの様な問題を解決する方法を提供するものである。すなわち本発明は具方性を有する膜を用いた除菌グレードのフィルターおよびフィルターカートリッジの完全性試験において、フィルターおよびフィルターカートリッジの製造部分に存在する欠陥をより高精度に検出する完全性試験方法を提供することにある。

#### <問題を解決するための手段>

前記問題を繰返検討した結果、上記何れの完全性試験方法でも検出が困難であった、捕捉すべき菌や微粒子を流してしまうような大きさの欠陥を検出するには、4 kg/cm<sup>2</sup>以下の圧力範囲内で、二点以上の圧力における拡散流量又はプレッシャーホールド値を測定し、その測定値及び測定点間の微分値を検査基準とする具方性を有する膜を用いた除菌グレードのフィルターまたはフィルターカートリッジの完全性試験方法によって達成されることを発見した。さらに詳細について以下に説明する。フィルター又はフィルターカートリッジに存在する欠陥の大きさ(半径r)と、欠陥に含

る場合は、一次側の気体の圧力を高くすれば高くするほどフィルターに保持される試験液の厚みが厚くなり結果として検出されるプレッシャーホールド法の圧力減少値や拡散流量が大きく検出されるようになる。したがって高い圧力範囲ではかえってフィルター又はフィルターカートリッジの製造部分の欠陥の検出感度を下げてしまう。このため、適切な圧力範囲を求め、その範囲内で完全性試験を行うことが必要である。この適切な圧力範囲について、繰返検討した結果、具方性を有する除菌グレードフィルターについて、4 kg/cm<sup>2</sup>以下の圧力範囲で、二点以上の圧力における拡散流量またはプレッシャーホールド値を測定し、その測定値及び測定点間の微分値を検査基準とする完全性試験を奏効することにより、感度を最も高く出来ることを発見した。得られた測定値の差を、測定圧力の差で割ったものが、微分値となる。菌を通過させたり微粒子を通過させるような欠陥がフィルターまたはフィルターカートリッジに存在した場合、その孔径に従った特定の圧力にて空気

まされた試験液が吹き出る圧力Pの関係は、

$$r = 2 \sigma \cos \theta / P$$

上記の式に於いて、 $\sigma$  : 試験液の表面張力  
 $\theta$  : 試験液と膜の接触角を表す。

と表される。即ち、フィルター又はフィルターカートリッジに欠陥が存在した場合、ある特定の圧力Pで空気が吹き出す。また、欠陥から流出する空気の量は、以下に示すようなハーゲンポアズイユの式によって求められる。

$$Q_L = 15 \pi d^4 \Delta P / 32 L \eta$$

上記の式に於いて、 $Q_L$  : 気体の流出速度 (ml/min)、 $d$  : 欠陥の直径 ( $\mu$ m)、 $\Delta P$  : 差圧 (bar)、 $L$  : 欠陥の長さ (m)  
 $\eta$  : 流出する気体の粘度 ( $\mu$ Poise) を表す。

本発明に於ける二点以上の測定圧力は、上記欠陥が含まれるような範囲に設定する必要がある。しかしながら、特開昭56-154051 や特開昭62-27006に記載されているような具方性を有する微孔性膜では、孔径の大なる面を一次側として用い

が吹き出す。その特定の圧力の前では膜面全体から流出する拡散流のみとなり、その特定の圧力より高い部分では膜面全体からの拡散流と粘性流の2つが検出される。したがってこの特定の圧力の前後で膜を通過する気体の流量を測定し、その変化量すなわち微分値を算出すれば欠陥の存在を発見することが容易となる。したがって、測定の圧力範囲は、菌または微粒子を透過するような欠陥を含むような範囲に設定することが必要である。

このような圧力範囲は、4 kg/cm<sup>2</sup>以下の何れの圧力でも良いが、好ましくは、2.5 kg/cm<sup>2</sup>から 4.0 kg/cm<sup>2</sup> の範囲内で3点程度測定するのが適当である。

この改良した完全性試験法に適用できるフィルターカートリッジの種類は問わないがこの効果が顕著なのは組み込まれている膜面が大きいものである。たとえば0.4 m<sup>2</sup>から2.1 m<sup>2</sup>の有効膜面を有するシングルオープンエンドやダブルオープンエンドタイプのブリーツ型フィルターカートリッジや、0.05 m<sup>2</sup>から0.2 m<sup>2</sup>の有効膜面

積を有する円盤積層型フィルターカートリッジを  
あげることができる。

#### 実施例

平均孔径が0.2  $\mu$ mのポリスルホン製精密  
濾過膜（バブルポイント値5.5 kg/cm<sup>2</sup>）を0.  
2 cm組み込んだ円盤積層型フィルターカートリッ  
ジⅠ及びフィルターカートリッジⅡの完全性試験  
を本発明の方法にしたがって実施した。試験圧力  
は2.5 kg/cm<sup>2</sup>、3.25 kg/cm<sup>2</sup>、4.0 kg/cm<sup>2</sup>  
で、試験液は水で、濾過膜への試験液の充填は、  
フィルターカートリッジをフィルターハウジング  
に装着し25℃の超純水を一定流速で5分間送液  
することによって行った。その結果を第1表のⅠ  
欄に示す。更にASTMに示される方法に基づい  
て滅菌フィルターの除菌テストを行った結果につ  
いて示した。（但し、指標菌はシュドモナス  
ディミニュータ ATCC 19146 を使用した）

第1表

試験圧力 kg/cm <sup>2</sup>	サンプルⅠ		サンプルⅡ	
	拡散流量 (ml/min)	拡散流量 の微分値 (ml cm <sup>2</sup> /kg min)	拡散流量 (ml/min)	拡散流量 の微分値 (ml cm <sup>2</sup> /kg min)
2.5	4.8	—	4.3	—
3.25	7.2	3.2	7.6	4.4
4.0	9.6	3.2	10.0	3.2
除菌結果	漏菌なし		漏菌する	

上記の結果、サンプルⅠでは、拡散流量及び拡散  
流量の微分値には異常は見られない。一方サンプル  
Ⅱでは、拡散流量値には異常は見られないが、拡散  
流量の微分値には3.25 kg/cm<sup>2</sup>の値が、4.0 kg  
/cm<sup>2</sup>の値よりも大きく、異常である。したがって、  
サンプルⅡには、2.5 kg/cm<sup>2</sup>と3.25 kg/cm<sup>2</sup>の  
間の圧力範囲で、空気が吹き出すような欠陥が存在  
していることを示唆している。また、除菌結果から、  
サンプルⅡには欠陥が存在したことが裏付けられる。  
カートリッジの分解の結果、サンプルⅡには微小な  
欠陥が存在することが判明した。

特許出願人：富士写真フイルム株式会社

## 手続補正書

平成2年/2月/3日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示 平成2年特願第264449号

2. 発明の名称 完全性試験方法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 神奈川県南足柄市中沼210番地

名 称 (520) 富士写真フイルム株式会社

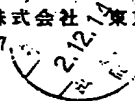
代表者 大 西 實

連絡先 〒106 東京都港区西麻布2丁目26番30号

富士写真フイルム株式会社 東京本社

電話 (406) 2537

審査



4. 補正の対象 明細 の「発明の詳細な説明」  
の欄

5. 補正の内容

明細 の「発明の詳細な説明」の項の記載を下  
記の通り補正する。

1) 第15頁2行目と3行目の間に

「(実施例)

以下に具体例をあげて本発明を更に  
詳しく説明するが、本発明は実施例の  
みに限定されるものではない」

を挿入する。